

**TYYPIN 1 DIABETEKSEN HOIDON LAADUN SEURANTA OYS:N LASTEN JA
NUORTEN UUDEN DIABETESREKISTERIN AVULLA; REKISTERITIEDOJEN
TÄYDENTÄMINEN JA ANALYSOINTI**

Juujärvi, Marianne
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
2/2021
ohjaaja Päivi Tossavainen

TIIVISTELMÄ

Juujärvi, Marianne:	Tyypin 1 diabeteksen hoidon laadun seuranta OYS:n lasten ja nuorten uuden diabetesrekisterin avulla; rekisteritietojen täydentäminen ja analysointi
Syventävien opintojen tutkielma:	24 sivua, ei liitteitä

Tyypin 1 diabetes on autoimmuunisairaus, jossa haiman saarekkeiden beetasolut tuhoutuvat niihin kohdistuvan autoimmuunireaktion seurauksena. Tyypin 1 diabetes alkaa yleensä lapsuudessa tai nuoruudessa mutta siihen voi sairastua periaatteessa missä iässä tahansa. Huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes johtaa krooniseen hyperglykemiaan ja sitä seuraaviin akuutteihin ja kroonisiin komplikaatioihin. Näitä akuutteja komplikaatioita ovat ketoosi ja ketoasidoosi, ja kroonisia komplikaatioita ovat mikro- ja makrovaskulaariset sairaudet kuten retino-, nefro- ja neuropatia sekä sepelvaltimotauti.

Hyvä apukeino diabeteksen ilmaantuvuuden ja hoidon laadun seurantaan ovat laaturekisterit. Myös OYS:n lastenkliniikkaan on perustettu vuonna 2017 uusi diabetesrekisteri. Uuteen rekisteriin siirrettiin automaattisesti laboratoriojärjestelmästä seurantaverinäytteiden tulokset edeltävän viiden vuoden ajalta sekä manuaalisesti kirjattiin tärkeimpiä seurantatietoja paperisista vuositarkastuslomakkeista vuosilta 2014–2017. Tämän syventävien opintojen tutkielman tutkimusjoukkona ovat potilaat, jotka ovat käyneet diabeteksen vuositarkastuksessa OYS:n lasten ja nuorten poliklinikalla kyseisenä aikavälinä.

Tämä syventävien opinnäytetyö on tyypiltään rekisteritutkimus. Tietojen analysointimenetelmänä käytettiin SPSS-järjestelmää. Tutkimuksessa analysoitiin eri muuttujia lasten diabeteksen hoidon seurantaan liittyen, tärkeimpänä analysoitavana pitkäaikaisverensokeri (HbA_{1c}). Merkittävin tulos vuoden 2016 aineistossa oli, että HbA_{1c} -taso ei ollut potilailla ihanteellisella tasolla. Lisäksi samassa aineistossa tytöillä HbA_{1c} -taso oli korkeampi kuin pojilla. Vuosikohtaisesti tarkasteltuna vuosina 2014–2017 eri ikäryhmissä (1–5 -vuotiaat, 6–10 -vuotiaat, 11–15 -vuotiaat, yli 15-vuotiaat) oli pientä vaihtelua keskimääräisessä HbA_{1c} -tasossa mutta selvää laskevaa tai nousevaa trendiä ei ollut nähtävissä. HbA_{1c} -taso näyttäisi tulosten perusteella nousevan iän mukana, sillä esimerkiksi 11–15 -vuotiailla oli korkeampi HbA_{1c} -taso kuin 6–10 -vuotiailla mutta matalampi kuin yli 15-vuotiailla.

Laaja diabetesrekisteri, jonka tavoitteena on sisältää tiedot kaikista tyypin 1 diabetesta sairastavista antaa valtavasti tietoa sekä kliinistä työtä, että myös kliinistä tutkimusta varten. Rekisteristä saatavien tietojen avulla jokaisen ikäryhmän keskimääräiset HbA_{1c} -arvot toivon mukaan kääntyvät laskuun tulevina vuosina, kun hoidon laatua pystytään parantamaan ja yhtenäistämään rekisteritutkimuksesta saatavan tiedon avulla. Näin toivotaan käyvän myös koko Suomessa, jos laaja yhtenäinen valtakunnallinen diabetesrekisteri tulevaisuudessa toteutuu.

Avainsanat: diabetesrekisteri, rekisteritutkimus, tyypin 1 diabetes, HbA_{1c}

3. SISÄLLYS

3. SISÄLLYS	3
4. JOHDANTO	4
5. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA	4
5.1. Tyypin 1 diabeteksen syntymekanismit	4
5.2. Tyypin 1 diabeteksen diagnosointi	6
5.3. Pitkäaikainen sokeritasapaino	6
5.4. Hypoglykemia	7
5.5. Tyypin 1 diabeteksen lisäsairaudet	8
5.5.1. Retinopatia	8
5.5.2. Nefropatia	9
5.5.3. Neuropatia	10
5.5.4. Sydän- ja verisuonisairaudet	10
5.6. Tyypin 1 diabeteksen liitännäissairaudet	10
5.6.1. Kilpirauhasen autoimmuunisairaudet	11
5.6.2. Keliakia	12
6. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	12
7. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	13
8. TULOKSET	14
9. POHDINTA	18
10. LÄHTEET	22
11. LIITTEET	24

4. JOHDANTO

Hyvä hoitotasapaino tyypin 1 diabetesta sairastavilla estää tai ainakin viivästyttää pitkäaikaisskomplikaatioiden syntyä. Hyvä apukeino diabeteksen hoidon laadun sekä hoitotasapainon seurantaan ovat laaturekisterit. Esimerkiksi Ruotsissa on perustettu vuonna 2000 diabeteksen laaturekisteri SWEDIABKIDS, joka sisältää tiedot maan lähes kaikista (99%) tyypin 1 diabetesta sairastavista 0-18 -vuotiaista. Laaturekisterin tarjoamien tietojen avulla Ruotsissa pystyttiin tarttumaan hoidon epäkohtiin ja yhtenäistämään diabeteksen hoidon laatua koko maassa. Laaturekisterin mahdollistaman rekisteritutkimuksen ja laadun seurannan avulla Ruotsissa on muun muassa saatu tyypin 1 diabetesta sairastavien pitkäaikaisesta sokeritasapainosta kertova glykosyloitunut hemoglobiini A_{1c} (HbA_{1c}) -taso madaltumaan merkittävästi, sekä lisäksi HbA_{1c} -tasojen erot eri keskusten välillä ovat pienentyneet. (Peterson ym. 2014)

Myös OYS:n lastenkliniikkaan on perustettu vuonna 2017 uusi diabetesrekisteri. Tavoitteena on, että rekisteriseurannan ja -tutkimuksen avulla voidaan parantaa tyypin 1 diabetesta sairastavien hoitoa ja hoitotasapainoa paikallisesti sekä myös koko Suomessa, jos laajempi, valtakunnallinen diabetesrekisteri tulevaisuudessa toteutuu. Lisäksi voidaan seurata tyypin 1 diabeteksen ilmaantumista sekä siinä tapahtuvia muutoksia. Rekisteri voi mahdollistaa myös tieteellisen tutkimuksen tekemistä tavoitteena parantaa diabeteksen hoidon laatua. Yhtenä osana tätä syventävien opintojen tutkielmaa on rekisteritutkimus pohjautuen uuteen diabetesrekisteriin. Lisäksi tähän syventävien opintojen tutkielmaan kuuluu kirjallisuuskatsaus tyypin 1 diabeteksestä sekä alun perin paperilomakkeisiin kirjattujen rekisteritietojen tallentaminen uuteen sähköiseen rekisteriin takautuvasti vuosilta 2014-2017.

5. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

5.1. Tyypin 1 diabeteksen syntymekanismit

Tyypin 1 diabetes on yleisimmin lapsuus- ja nuoruusiässä alkava krooninen autoimmuunisairaus, jossa haiman saarekkeiden beetasolut tuhoutuvat niihin kohdistuvan autoimmuunireaktion seurauksena. Etenevä beetasolujen tuho ja heikentynyt insuliinin erityis johtavat lopulta hyperglykemiaan ja sitä kautta hyperglykemian akuutteihin ja kroonisiin

komplikaatioihin. Heikentynyt insuliinin erityis johtaa lisäksi häiriintyneeseen hiilihydraatti-, rasva- ja proteiiniaineenvaihduntaan. Tyypin 1 diabeteksen tyypillisiä oireita ovat jano, virtsamäärän lisääntyminen ja painonlasku. Hyperglykemia voi aiheuttaa myös pituuskasvun heikentymistä. Vakavin hyperglykemian komplikaatio on ketoasidoosi, joka ilman hoitoa johtaa lopulta kuolemaan. (Mayer-Davis ym. 2018)

Autoimmuunisairauksien patogeneesiin yleisesti liittyy sekä geneettistä alttiutta, että autoimmuunireaktion laukaisevia ympäristötekijöitä. Erityisesti tietyt HLA-alleelit lisäävät alttiutta tyypin 1 diabetekseen, vastaten yli puolet sairauden geneettisestä taustasta; yli 90 prosentilla potilaista on joko DR3DQ2- tai DR4DQ8-HLA-alleeli. Tiettyjen HLA-alleelien on sen sijaan osoitettu olevan suojaavia. (Szablewski 2014) Esimerkiksi HLA-DQ6-alleelilla yhdessä DR2-alleelien kanssa on osoitettu olevan suojaavaa vaikutusta diabetesta vastaan. (Krzewska & Ben-Skowronek 2016) Insuliinigeeni on myös eräs tärkeä geneettinen alttiustekijä, vastaten noin 10 % geneettisestä alttiudesta. Lisäksi geneettistä alttiutta tyypin 1 diabetekselle on todettu lisäävän lukuisat muutkin geenit mukaan lukien CTLA-4- ja D-vitamiinireseptori -geenit. (Szablewski 2014)

Geneettisen alttiuden lisäksi tyypin 1 diabeteksen syntyyn liittyy nykykäsityksen mukaan laukaisevia ympäristötekijöitä ja epigeneettisiä muutoksia. Ympäristötekijät voivat laukaista autoimmuunireaktion haiman beetasoluja vastaan geneettisesti alttiilla henkilöillä. Taudin kehittymiseen voivat vaikuttaa esimerkiksi suolistomikrobien koostumus sekä varhaisvaiheiden ympäristötekijät kuten altistumiset eri ruoka-aineille, imetyksen kesto sekä tietyt infektiot kuten enterovirusinfektiot ja ympäristön hygieniataso. Vaikka erilaisten ympäristötekijöiden on todettu altistavan tyypin 1 diabeteksen ilmaantumiselle, ei ole pystytty toteamaan yhtään yksittäistä ratkaisevaa ympäristötekijää, joka aiheuttaisi väistämättömän sairastumisriskin tyypin 1 diabetekseen. (Hänninen ym. 2017)

Yli 90 prosentilla ennen murrosikää sairastuvista havaitaan autovasta-aineita ennen viiden vuoden ikää. Tyypin 1 diabeteksessa autovasta-aineet kohdistuvat muun muassa insuliinia, glutamiinihappodekarboksylaasia ja sinkkikuljettajaa 8:a vastaan. Kyseiset saarekesoluvasta-aineet aiheuttavat haimassa autoimmuunivälitteistä tulehdusta, mikä heikentää haiman beetasolujen toimintaa. Saarekesoluihin kohdistuvat autovasta-aineet ja beetasoluja tuhoava autoimmuuniprosessi kehittyvät jo vuosia ennen tyypin 1 diabeteksen diagnoosia. Diagnoosiin päästään yleensä vasta vuosien kuluttua, kun beetasolujen tuho on edennyt ja

toiminta heikentynyt niin paljon, että vaste verensokerin nousulle on heikentynyt ja potilaalle aiheutuu hyperglykemiasta johtuvia oireita. (Couper ym. 2018)

Saarekesoluvasta-aineet voivat ennustaa sairastumista tyypin 1 diabetekseen, sillä saarekesoluvasta-aineiden pitoisuuksien nousu ja etenkin useamman kuin yhden autovasta-aineen esiintyminen yhdessä ennustavaa vahvasti sairastumisriskiä. Lähes kaikki lapset, joilla todetaan kaksi tai useampia autovasta-aineita sairastuvat tulevaisuudessa tyypin 1 diabetekseen. Riskiä lisää entisestään, jos autovasta-aineiden ilmaantuminen tapahtuu ennen kolmen vuoden ikää ja jos lapsi omaa tyypin 1 diabeteksen riskiä lisäävän HLA-genotyypin. (Couper ym. 2018)

5.2. Tyypin 1 diabeteksen diagnosointi

Diabeteksen diagnostiset kriteerit perustuvat pysyvästi kohonneeseen verensokeritasoon ja hyperglykemian oireiden esiintymiseen. Diabetes voidaan diagnosoida, jos verensokeri on yli 11.0 mmol/l ja potilaalla on tyypillisiä diabeteksen oireita kuten jano ja suuret virtsamäärät. Diagnoosi voidaan tehdä myös, jos paastoverensokeri on vähintään 7.0 mmol/l, tai jos sokerirasitustestin 2. tunnin arvo on yli 11.0 mmol/l, tai jos HbA_{1c} on yli 48 mmol/mol (6.5%). Oireettomalla henkilöllä diagnoosin tulee perustua vähintään kahteen eri päivinä suoritettuun mittaukseen, jos diagnoosi perustuu paastoarvoon tai sokerirasitustestin kahden tunnin arvoon. (Käypä hoito, Insuliininpuutosdiabetes) HbA_{1c}-mittauksen rooli tyypin 1 diabeteksen diagnosoinnissa ei ole vielä vakiintunut ja HbA_{1c}-arvo alle 47 mmol/mol (6,5%) ei poissulje diabetesta, joka on diagnosoitu verensokeria mittaavilla testeillä. (Mayer-Davis ym. 2018)

Usein lisätutkimuksia, kuten saarekesoluvasta-aineiden määrittystä tarvitaan erottamaan, onko kyseessä tyypin 1 diabetes, tyypin 2 diabetes tai jokin muu diabetestyyppi kuten monogeeninen diabetes. Yli 90 prosenttia vastadiagnosoiduista tyypin 1 diabetesta sairastavista potilaista ovat positiivisia ainakin yhden saarekesoluvasta-aineen suhteen, ja tämä varmistaa tyypin 1 diabeteksen diagnoosin. (Mayer-Davis ym. 2018)

5.3. Pitkäaikainen sokeritasapaino

Pitkäaikaista sokeritasapainoa kuvaa plasman glykosyloidun hemoglobiini A_{1c}:n (HbA_{1c}) määrä. Hemoglobiini reagoi plasman glukoosin kanssa non-entsymaattisesti, joten glukoosi liittyy hemoglobiinin konsentraatiosta riippuvaisesti. HbA_{1c}:n määrä kertoo plasman glukoosipitoisuudesta viimeisen noin kolmen kuukauden ajalta, mikä on arvioitu punasolujen

elinaika. HbA_{1c} -tasoa käytetään pitkäaikaisen sokeritasapainon arvioinnissa. (Sherwani ym. 2016) On osoitettu, että intensiivinen diabeteksen hoito ja HbA_{1c} -tason madaltuminen vähentävät mikrovaskulaaristen komplikaatioiden riskiä (Donaghue ym. 2018).

Diabeteksen hoidossa pyritään HbA_{1c}-arvoon alle 53 mmol/mol (7 %), sillä diabeteksen lisäsairauksien riski on suoraan verrannollinen HbA_{1c}-arvoon. Tavoitteesta voidaan myös joustaa esimerkiksi, jos potilaalla on ollut useita vakavia hypoglykemioita. (DiMeglio ym. 2018)

Verensokeritasoon ja diabeteksen hoitotasapainoon vaikuttavat niin hoidolliset, kuin yksilöstä riippuvat tekijät. On todettu, että pidempään diabetesta sairastaneilla on korkeammat HbA_{1c} -tasot. Lisäksi sukupuoli vaikuttaa hoitotasapainoon, sillä tytöillä on todettu olevan korkeammat HbA_{1c} -tasot kuin pojilla. (Åkesson ym. 2014) Myös Plamper ym. (2017) totesivat tutkiessaan murrosikäisiä tyypin 1 diabetesta sairastavia, että lähes jokaisena ikävuotena tytöillä oli korkeampi HbA_{1c} -taso kuin pojilla. On myös osoitettu, että diagnoosivaiheen HbA_{1c} -taso vaikuttaa tulevaisuuden hoitotasapainoon siten, että alkuvaiheen korkea HbA_{1c} -taso ennakoi korkeampaa HbA_{1c} -tasoon myös myöhemmin tulevaisuudessa (Åkesson ym. 2014).

Tyypin 1 diabeteksessa verensokeritasapaino useimmiten huononee murrosiässä. Syinä voivat olla heikompi hoitoon sitoutuminen ja insuliiniresistenssiä aiheuttavat hormonaaliset muutokset, kuten kasvuhormonin erityksen lisääntyminen. Saksan ja Itävallan diabetesrekisterien tietoihin perustuvassa tutkimuksessa havaittiin, että HbA_{1c} -keskiarvo nousee tasaisesti lapsen kasvaessa siten, että 7 vuoden iässä arvo on keskimäärin 56 mmol/mol (7,3 %) ja 16 vuoden iässä 68 mmol/mol (8,4%). Tytöillä oli kyseisen ajanjakson aikana lähes joka ikävuonna korkeampi HbA_{1c} -taso kuin pojilla. (Plamper ym. 2017)

Tanskan diabetesrekisterin perusteella tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että insuliinipumppua käyttävillä potilailla on parempi hoitotasapaino kuin monipistoshoidoa käyttävillä. (Svensson ym. 2016) Nykyajan kehittynyt ja intensiivinen insuliinihoito on pienentänyt tyypin 1 diabeteksen komplikaatoriskiä. Riskin pienentymiseen ovat vaikuttaneet insuliinin uudet annostelumuodot, kuten insuliinipumput, sekä erityisesti jatkuva verensokerisensorointi. Huolimatta diabeteksen hoitovälineiden ja hoitoon käytettävän tekniikan edistymisestä, usein diabeteksen hoitotavoitteita ei saavuteta, ja tuolloin suurenee riski diabeteksen pitkäaikaishoitoon. (Åkesson ym. 2014)

5.4. Hypoglykemia

Yksi tärkeimmistä hyvän sokeritasapainon ylläpitoa rajoittavista tekijöistä tyypin 1 diabeteksessa on hypoglykemia pelko. Hypoglykemia diabeteksessa johtuu yleensä sekä liiallisesta insuliinin annostelusta, että elimistön heikentyneestä kyvystä vastata verensokerin laskuun. Terveillä ihmisillä verensokerin laskiessa haima vähentää insuliinin eritystä ja lisää insuliinin vastavaikuttajahormonin glukagonin eritystä. Diabeteksessa glukagonivaste on heikentynyt haiman vajaatoiminnan vuoksi, eikä verensokerin nostaminen hypoglykematilanteessa onnistu normaalilla tavalla. Hypoglykemiariskiä lisää myös sympaattisen hermoston toiminnan häiriö, jolloin hypoglykematilanteessa adrenaliinin erityks on puutteellista. Tällöin diabetesta sairastava henkilö ei tunne hypoglykemiasta varoittavia merkkejä tai tuntee ne vasta matalammilla verensokeritasoilla. (Oyer 2013)

5.5. Tyypin 1 diabeteksen lisäsairaudet

Diabeteksen lisäsairauksia ovat mikrovaskulaariset komplikaatiot retinopatia, nefropatia ja neuropatia, sekä makrovaskulaariset komplikaatiot, joihin kuuluu sydän- ja verisuonisairauksia kuten sepelvaltimotauti ja ääreisvaltimotauti. Lisäsairauksien riskiä lisäävät muun muassa huono pitkäaikainen sokeritasapaino, pidempi diabeteksen kesto sekä murrosikä. Alttiutta elinkomplikaatioille lisäävät myös hypertensio, tupakointi, geneettiset tekijät, varhainen sairastumisikä sekä dyslipidemia. (Donaghue ym. 2018)

Vaikka kaikki elimistön soluista altistuvat hyperglykemialle, jotkut solut ovat erityisen alttiita hyperglykemian aiheuttamille komplikaatioille. Mikrovaskulaariset komplikaatiot esiintyvät erityisesti munuaiskerästen mesangiaalisoluissa, verkkokalvon hiussuonien endoteelisoluissa sekä ääreishermoston neuroneissa ja Schwannin soluissa. (Rönnemaa ym. 2019) Mikrovaskulaaristen komplikaatioiden kehittymiseen liittyviä rakenteellisia muutoksia ovat muun muassa verisuonten intiman paksuuntuminen ja endoteelin toiminnan häiriöt (Ahlbäck & Söderström 2018).

5.5.1. Retinopatia

Jopa 50 prosentille tyypin 1 diabetesta sairastavista potilaista kehittyy mahdollisesti näköä haittaavia verkkokalvon muutoksia kroonisen hyperglykemian komplikaationa. Toisaalta varhaiset verkkokalvomuutokset jäävät usein huomaamatta, koska ne eivät aiheuta näön heikkenemistä. (Nentwich & Ulbig 2015)

Nuoruusiässä riski näköä uhkaavan retinopatian kehittymiselle on suurempi kuin aikuisiällä. Näköä uhkaavan retinopatian kehittyminen nuoruusiällä voi olla nopeakin, etenkin jos

diabeteksen hoitotasapaino on huono. Retinopatian kehittymistä voi merkittävästi vähentää parantamalla diabeteksen hoitotasapainoa. (Donaghue ym. 2018) Verensokerin lasku lähemmäs terveiden ihmisten tasoa edes vähäksi aikaa vähentää retinopatiaa ja muiden lisäsairauksien ilmaantumista myöhemmällä iällä, vaikka verensokeritasot nousisivat uudelleen korkeaksi (White ym. 2010). Korkean HbA_{1c} -arvon lisäksi myös verenpaineella sekä geneettisillä tekijöillä on vaikutusta retinopatian kehittymiseen (Svensson ym. 2016).

5.5.2. Nefropatia

Diabeettinen nefropatia saattaa alkaa kehittyä pian tyypin 1 diabeteksen diagnosoinnin jälkeen rakenteellisilla ja toiminnallisilla muutoksilla munuaisissa. Nämä oireita aiheuttamattomat muutokset etenevät etenkin murrosiässä. (Donaghue ym. 2018) Tärkeimmät myötävaikuttavat tekijät diabeettisen nefropatian synnyssä ovat geneettinen alttius ja hyperglykemia. Keskeinen rakenteellinen muutos nefropatiassa on glomerulusten ja tubulusten tyvikalvojen paksuuntuminen (Pasternack & Metsärinne 2012)

Rakenteelliset muutokset voivat johtaa albumiinierityksen lisääntymiseen, mikä on merkki alkavasta diabeettisesta nefropatiasta. (Pasternack & Metsärinne 2012) Virtsan albumiinierityksen seurannassa voidaan määrittää albumiinipitoisuus suhteessa kreatiinipitoisuuteen yhdestä virtsanäytteestä (U-Albkrea) tai albumiinipitoisuus yön yli kerätystä näytteestä. Yövirtsan normaalin albumiinierityksen ylärajana on 20 µg/min ja kertavirtsanäytteen albumiini/kreatiinisuhteen normaalin albumiinierityksen rajana on 3 mg/mmol, ja näiden arvojen ylittyessä kyseessä on mikroalbuminuria. Kertavirtsanäytteen albumiini/kreatiini -suhde yli 25 mg/mmol miehillä ja 35 mg/mmol naisilla on proteinurian raja. (Donaghue ym. 2018) (Nordlab tutkimusohjekirja, U-Albkrea)

Virtsan albumiinieritys lisääntyy tyypin 1 diabetesta sairastavalla yhden vuoden aikana keskimäärin noin 10-30 prosenttia. Korkea verenpaine ja kohonnut verensokeritaso lisäävät riskiä albumiinierityksen lisääntymiselle. Nefropatia tarkoittaa pysyvää proteinuriaa eli yövirtsan yli 200 µg/min albumiinieritystä, joka on jo todettavissa myös virtsan kemiallisessa seulonnassa. Yleensä tässä vaiheessa myös glomerulusten suodatusnopeus alkaa pienentyä ja verenpaine kohota. (Pasternack & Metsärinne 2012)

Nefropatia on tärkein kuolleisuutta lisäävä lisäsairaus tyypin 1 diabeetikoilla ja ilman kehittyvää munuaissairautta kuolleisuus olisi terveen väestön tasoa. Munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen lisäksi jatkuva albuminuria lisää muun muassa sydän- ja verisuonisairauksien riskiä. (Donaghue ym. 2018)

5.5.3. Neuropatia

Diabeettinen neuropatia voi kohdistua sekä ääreishermostoon, että autonomiseen hermostoon. Ääreishermoston neuropatian yleisyyden arvioidaan olevan noin 10- 27 % tyypin 1 diabetesta sairastavilla nuorilla. Autonomisen hermoston neuropatia sen sijaan on nuorilla harvinaista. Neuropatian riskiä lisää erityisesti huono diabeteksen hoitotasapaino sekä diabeteksen pitkä kesto. (Donaghue ym. 2018)

Yleisin diabeetikoilla esiintyvä neuropatia on diabeettinen sensorimotorinen polyneuropatia, jossa esiintyy yleistynyttä vauriota kaikissa ääreishermoston osissa. Vauriot motorisissa, sensorisissa ja autonomisissa hermoissa johtavat ensin tuntoaistin heikentymiseen ja sen jälkeen myös motorisen toiminnan heikentymiseen alkaen raajojen ääreisosista. Sairauden edetessä oireena voi pistelyn, puutumisen ja tunnottomuuden lisäksi esiintyä myös kipua. Ääreishermoston toimintaa diabetesta sairastavalla arvioidaan käytännössä vastaanotolla muun muassa monofilamenttikokeella sekä raajojen jänneheijasteiden tutkimisella. (Donaghue ym. 2018)

5.5.4. Sydän- ja verisuonisairaudet

Kuolleisuus ja sairastavuus sydän- ja verisuonisairauksiin on diabeetikoilla suurempaa verrattuna terveeseen väestöön. Diabetesta sairastavilla korkea verenpaine lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä enemmän kuin muulla väestöllä, minkä vuoksi etenkin heillä korkean verenpaineen hoitoon täytyy kiinnittää erityistä huomiota. Korkean verenpaineen lisäksi sydän- ja verisuonisairauksien riskiä lisää muun muassa sukurasite, tupakointi ja dyslipidemia. Lisäksi jatkuva albuminuria on itsenäinen sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijä. (Donaghue ym. 2018)

Hyperglykemian aiheuttama endoteelin toiminnanhäiriö aloittaa ateroskleroosiprosessin usein jo lapsuudessa tai nuoruudessa tyypin 1 diabetesta sairastavilla. Varhaisen ateroskleroosin löydöksiä tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla ovat muun muassa aortan ja karotisvaltimoiden seinämän paksuuntuminen sekä sepelvaltimoiden ateroskleroosi. Ateroskleroosi ja sydän- ja verisuonitapahtumat liittyvät vahvasti huonoon sokeritasapainoon. Huonossa diabeteksen hoitotasapainossa myös elimistön rasva-aiheenvaihdunta häiriintyy ja sitä kautta altistaa verisuonia ateroskleroosille. (Donaghue ym. 2018)

5.6. Tyypin 1 diabeteksen liitännäissairaudet

Tyypin 1 diabetekseen liittyy usein myös muita autoimmuunisairauksia (Svensson ym. 2016). Tämä selittyy osittain sillä, että tyypin 1 diabetesta sairastavalla on olemassa geneettinen alttius autoimmuunisairauksille, eikä alttius rajoitu pelkästään tyypin 1 diabetekseen. Haiman beetasoluissa etenevä autoimmuunireaktio voi myös osaltaan johtaa muihin elimiin kohdistuviin autoimmuunireaktioihin. (Krzewska & Ben-Skowronek 2016) Muita tyypin 1 diabeteksen kanssa usein esiintyviä autoimmuunisairauksia ovat esimerkiksi keliakia, autoimmuuni kilpirauhasen tulehdus, Addisonin tauti, pernisiöösi anemia, nivelreuma, psoriasis, Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, autoimmuunihepatiitti, autoimmuunigastriitti ja vitiligo eli valkopälvi (Mahmud ym. 2018).

Noin 25 prosenttia tyypin 1 diabetesta sairastavista sairastaa lisäksi myös jotain muuta autoimmuunisairautta ja yleisimpiä liitännäissairauksia ovat autoimmuunit kilpirauhassairaudet, jonka jälkeen toiseksi yleisin on keliakia. Liitännäissairauksien riskiä lisää muun muassa naissukupuoli ja ikä. (Mahmud ym. 2018)

5.6.1. Kilpirauhasen autoimmuunisairaudet

Autoimmuuneja kilpirauhasen sairauksia kuten Gravesin tautia ja Hashimoton tyreoidiittia ilmaantuu tyypin 1 diabeetikoille 2-4 kertaa enemmän kuin terveille ihmisille. Yleensä kilpirauhasen autoimmuunisairaus diagnosoidaan vasta 2,5-3 vuoden kuluttua tyypin 1 diabeteksen diagnoosista. (Krzewska & Ben-Skowronek 2016) Jopa 29 prosentilla vastikään tyypin 1 diabeteksen diagnoosin saaneista potilaista havaitaan kilpirauhaseen kohdistuvia autovasta-aineita veressä, mikä ennustaa vahvasti hypotyreosin kehittymistä tulevaisuudessa ja etenkin heitä tulee jatkossa seurata tiiviisti hypotyreosin kehittymisen varalta. (Mahmud ym. 2018)

Autoimmuuni kilpirauhasen sairaus ilmentyy yleensä kilpirauhasen vajaatoimintana eli Hashimoton tyreoidiittina, jonka diagnoosi varmistuu, kun veren T4-v -pitoisuus on alle viitearvon ja TSH-pitoisuus yli viitearvon. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla on kuitenkin huomioitavaa, että kilpirauhasen toimintakokeiden tulokset eivät ole välttämättä luotettavia, jos potilas on esimerkiksi ketoasidoosissa tai verensokeritasojen säätely ei ole muuten optimaalista. (Mahmud ym. 2018).

Hypertyreoosi on harvinaisempi kuin hypotyreoosi, mutta myös sitä esiintyy enemmän tyypin 1 diabeetikoilla kuin muulla väestöllä. Autoimmuunitaustainen hypertyreoosi johtuu yleensä Gravesin taudista, ja joskus myös Hashimoton tyreoidiitti ilmentyy hypertyreoosina. Hypertyreoosin diagnoosiin vaaditaan veren suurentunut T4-v -pitoisuus ja pienentynyt TSH-

pitoisuus. Lisäksi Gravesin taudin diagnoosiin vaaditaan TSH-reseptorivasta-aineiden esiintyminen veressä. (Mahmud ym. 2018)

5.6.2. Keliakia

Tyypin 1 diabetesta sairastavista noin 3,5 % sairastaa myös keliakiaa. Luvut kuitenkin vaihtelevat maittain, sillä esimerkiksi Yhdysvalloissa esiintyvyys oli eräässä tutkimuksessa 1,9 % ja Australiassa 7,7 %. (Mahmud ym. 2018) Keliakiadiagnoosia edeltää 75-90 prosentilla lapsista tyypin 1 diabeteksen diagnoosi. Keliakialla ja tyypin 1 diabeteksella on yhteisiä HLA-riskigenotyypppejä sekä ympäristön riskitekijöitä. Esimerkiksi HLA-DQ2 -perintötekijää esiintyy noin 90 %:lla keliakiaa sairastavista ja 55 %:lla tyypin 1 diabetesta sairastavista. Ympäristötekijöistä esimerkiksi imetyksen on monissa tutkimuksissa osoitettu olevan suojaava tekijä molemmille edellä mainituille autoimmuunitaudeille. (Cohn ym. 2014) Muita keliakialle altistavia tekijöitä ovat naissukupuoli ja varhaisella iällä diagnosoitu diabetes (Krzewska & Ben-Skowronek 2016).

Tyypin 1 diabetesta sairastavilla keliakian tyypilliset suolisto-oireet kuten ripuli ja vatsakipu esiintyvät vain alle 10 prosentilla (Akirov & Pinhas-Hamiel 2015). Säännöllisistä seulonnoista ei kuitenkaan ole näyttöä ja seulontoja suositellaankin vain, jos tyypin 1 diabetesta sairastavalla esiintyy keliakialle tyypillisiä oireita tai jos tapauskohtaisesti arvioidaan seulonnan olevan tarpeen. (Käypä hoito, Keliakia)

6. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

OYS:n lasten ja nuorten poliklinikan diabetesrekisteri perustettiin vuonna 1986. Tuolloin luotu rekisteri ei tietojärjestelmien kehittymisen myötä ole kuitenkaan enää viime vuosina ollut käyttökelpoinen kliinisessä työssä. Tästä on seurannut, että rekisteri ei myöskään diabeteksen hoidon laadun seurannassa ole enää ajantasainen. Tarve uudelle rekisterille on ollut suuri, koska diabeteksen hoidossa laadun seuranta on tärkeä työkalu hoidon jatkuvan kehittämisen kannalta. Uudeksi rekisteripohjaksi valittiin kaupallinen Prowellness® –rekisteriohjelma, jonka käyttöönotto oli suunniteltu alkuvuoteen 2018. Rekisteri integroitiin ESKO-potilastietojärjestelmän yhteyteen.

Syventävien opintojen tutkielmaani kuului OYS:n lasten diabetespoliklinikan potilasaineiston tietojen kirjaaminen uuteen rekisteriin vuosilta 2014-2017 sekä samanaikainen rekisteritietojen täydentäminen. Rekisteriä täydennettiin potilaiden

diabetespoliklinikkakäyntien seurantatiedoilla, jotka oli siihen asti säilytetty paperilomakkeilla erillisissä kansioissa suljetussa tilassa. Kirjaamisen jälkeen nämä paperilomakkeet voitiin hävittää, ja kaikki tieto löytyy sittemmin yhtenäisestä sähköisestä rekisteristä. Paperisten vuositarkastuslomakkeiden sisältämien tietojen lisäksi rekisteriin siirrettiin takautuvasti diabetes-vuosiverinäytteet viideltä edelliseltä vuodelta suoraan laboratoriojärjestelmästä.

Syventävien opintojen tutkielmani koostuu kokonaisuudessaan tyypin 1 diabeteksen syntymekanismien ja seurannan sekä lisäsairauksien kirjallisuuskatsauksesta sekä tyypin 1 diabeteksen rekisteritietojen kirjaamisesta ja aineiston analysoinnista. Tutkimuksen tarkoituksena on analysoida etenkin pitkäaikaista diabeteksen hoitotasapainoa, jota kuvaa veren HbA_{1c}-pitoisuus, sekä siihen vaikuttavia tekijöitä kuten sukupuolta ja ikää.

7. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimuksen teko alkoi Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin rekisteritutkimusluvan ja tutkimusluvan hakemisella sekä kirjallisuuskatsauksen kirjoittamisella keväällä 2017. Kesällä 2017 kirjattiin ylös OYS:n lasten ja nuorten diabetespoliklinikan potilaiden vuositarkastuslomakkeiden edellä mainittuja muuttujia uuteen diabetesrekisteriin. Takautuvasti rekisteriin kirjattiin vuositarkastuksista tiedot vuoden 2014 alusta vuoden 2017 heinäkuuhun asti. Tämän tutkimuksen tutkimusjoukkona ovat potilaat, jotka ovat käyneet edellä mainittuna ajankohtana tyypin 1 diabeteksen vuositarkastuksessa OYS:n lasten ja nuorten diabetespoliklinikalla. Tulevaisuudessa kaikki tyypin 1 diabetesta sairastavat lapset ja nuoret sisällytetään rekisteriin, sillä seurantakäynneillä ja vuositarkastuksissa tiedot tullaan kirjaamaan suoraan rekisteriin vanhanaikaisten paperisten lomakkeiden sijasta. Kansallisena tavoitteena on päästä vertailemaan hoitotuloksia diabeteskeskusten välillä, ja tulevaisuudessa saada valtakunnallinen yhtenäinen diabeteslaaturekisteri.

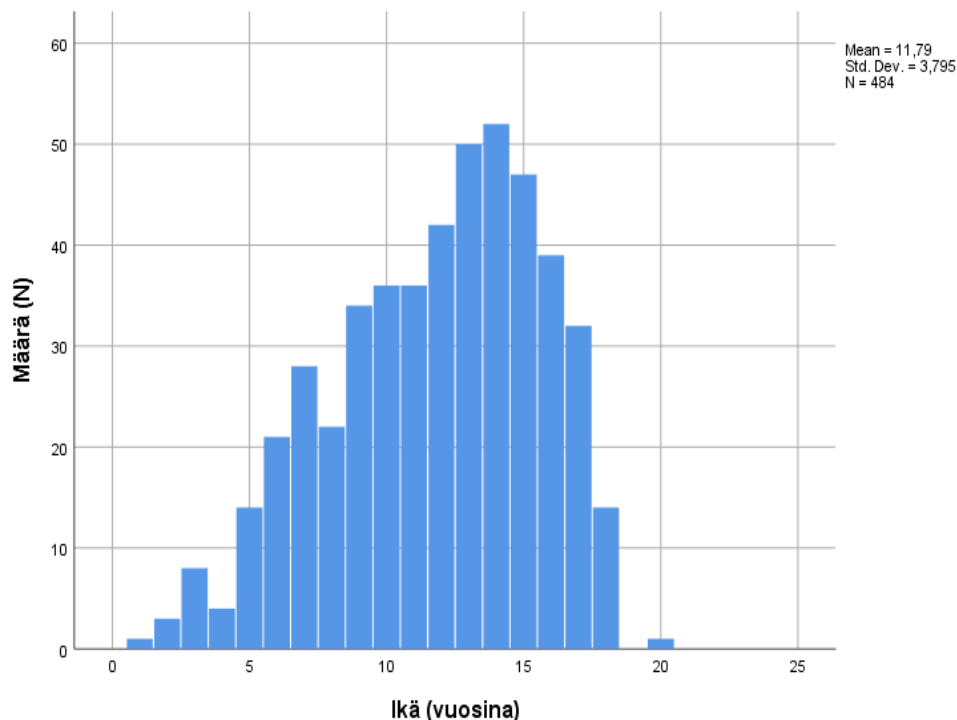
Tutkimuksen aineistona toimii rekisteriin kirjatut tiedot, joita kerättiin paperisten vuositarkastuslomakkeiden lisäksi sähköisestä ESKO-potilastietojärjestelmästä. Rekisteriin takautuvasti siirrettäviä muuttujia olivat potilaan ikä, diagnoosipäivä, lääkitys, lisäsairaudet ja liitännäissairaudet sekä viimeisimmän vuosinäytetutkimuksen yhteydessä tehdyt mittaukset kuten pituus (cm), paino (kg), painoindeksi, systolinen ja diastolinen verenpaine (mmHg), syke (/min), HbA_{1c} -taso (mmol/mol ja %), viimeisin virtsan albumiinierityksen tulos

(mikrogr/min tai mg/mmol) ja viimeisimmän silmänpohjakuvauksen vastaus vuosiväliltä 2014-2017. Edellä mainittujen lisäksi rekisterin käyttöönoton jälkeen esimerkiksi potilaiden laboratoriokoevastaukset siirtyvät suoraan myös diabetesrekisteriin.

Tutkimus on tyypiltään rekisteritutkimus, koska aineistona on uuteen diabetesrekisteriin kirjattujen potilaiden tiedot. Rekisteri sisältää itsessään ominaisuuden, jolla voi tehdä potilas- ja laaturaportteja. Kuitenkin tässä tutkimuksessa muuttujia analysoitiin SPSS-järjestelmän avulla ja käytettyjä tunnuslukuja olivat keskiarvo, keskihajonta (SD), vaihteluväli sekä mediaani. Analysoitavia muuttujia olivat diabeteksen pitkäaikainen hoitotasapaino (HbA_{1c} - taso), potilaiden ikäjakauma, verenpaine- ja veren rasva-arvot ja lisäsairauksien merkit (esimerkiksi mikroalbuminuria). Tulosten analysointi tapahtui vuoden 2018 aikana ja lopullinen työn koonti vuosina 2020 ja 2021.

8. TULOKSET

Vuonna 2016 tyypin 1 diabetesta sairastavia oli diabetesrekisterissä yhteensä 484. Iän keskiarvo aineistossa oli 11,8 vuotta (SD 3,8). Mediaani oli 12,0 ja vaihteluväli 1-20 vuotta. (Kuva 1)



Kuva 1. Tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten ja nuorten ikäjakauma OYS:n diabetesrekisterissä vuonna 2016.

HbA_{1c}-arvo oli vuonna 2016 kirjattu 359 potilaalta ja heidän HbA_{1c}-arvojensa keskiarvo oli 66 (SD 16,4) mmol/mol. Veren kokonaiskolesterolin keskiarvo oli 4,5 (SD 1,0) mmol/l ja kokonaiskolesteroli oli vuonna 2016 kirjattu rekisteriin 341 potilaalta. (Taulukko 2) 1-5 -vuotiaiden ikäryhmässä kokonaiskolesterolitaso oli matalin keskiarvolla 4,1 (SD 0,6) mmol/l ja kolesterolitaso näyttäisi pääsääntöisesti olevan sitä korkeampi, mitä vanhempi lapsi kyseessä (Taulukko 1). Koko aineistossa vuonna 2016 HDL-kolesterolin keskiarvo oli 1,8 (SD 0,4) mmol/l ja LDL-kolesterolin keskiarvo 2,6 (SD 0,9) mmol/l. Systolisen verenpaineen keskiarvo vuoden 2016 aineistossa oli 116 (SD 12,3) mmHg ja diastolisen verenpaineen 70 (SD 11,9) mmHg. (Taulukko 2)

Taulukko 1. Pitkäaikaisverensokerin (HbA_{1c} (mmol/mol ja %)), kokonaiskolesterolin (mmol/l) sekä systolisen ja diastolisen verenpaineen (mmHg) keskiarvo (keskihajonta; vaihteluväli) vuonna 2016 ikäryhmittäin OYS:n lasten ja nuorten diabetesrekisterissä.

Muuttuja	Ikäryhmät			
	1-5 -vuotiaat	6-10 -vuotiaat	11-15 -vuotiaat	>15 -vuotiaat
HbA _{1c} (mmol/mol)	59 (12; 33-78)	59 (12; 34-89)	68 (18; 36-135)	73 (16; 45-121)
N	15	98	175	71
HbA _{1c} (%)	7,7 (0,7; 6,9-9,0)	7,7 (0,9; 5,8-9,9)	8,2 (1,3; 5,6-14,0)	8,7 (1,5; 6,3-14,0)
N	11	72	144	63
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4,1 (0,6; 3,2-5,0)	4,4 (1,4; 2,1-15,4)	4,6 (0,7; 3,1-8,3)	4,5 (0,9; 3,0-8,6)
N	7	86	168	80
Systolinen verenpaine (mmHg)	109 (8,4; 98-121)	107 (12,4; 48-132)	117 (10,6; 90-139)	122 (10,5; 101-149)
N	5	52	111	51
Diastolinen verenpaine (mmHg)	59 (5,2; 56-68)	68 (10,1; 50-88)	70 (11,6; 45-101)	73 (10,5; 42-102)

N	5	52	111	51
---	---	----	-----	----

Taulukko 2. HbA_{1c} (mmol/mol ja %), kolesterolin- ja rasva-arvot (mmol/l) sekä systolinen ja diastolinen verenpaine (mmHg) OYS:n diabetesrekisterissä vuonna 2016.

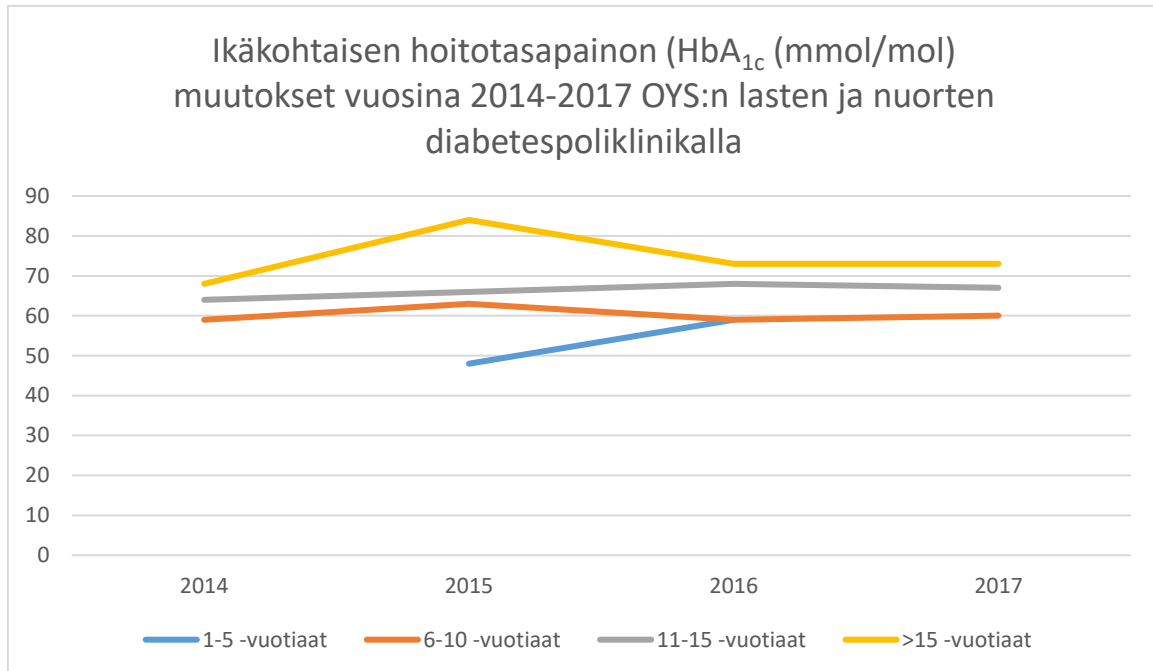
	N	Keskiarvo	Keskihajonta	Vaihteluväli
HbA _{1c} (mmol/mol)	359	66	16,4	33-135
HbA _{1c} (%)	290	8,2	1,3	5,6-14,0
Kokonaiskolesterolin (mmol/l)	341	4,5	1,0	2,1-15,4
HDL-kolesterolin (mmol/l)	342	1,8	0,4	0,6-2,9
LDL-kolesterolin (mmol/l)	342	2,6	0,9	0,4-13,7
Triglyseridit (mmol/l)	342	1,0	0,5	0,3-4,2
Systolinen verenpaine (mmHg)	219	116	12,3	48-149
Diastolinen verenpaine (mmHg)	219	70	11,9	42-102

Taulukko 3. HbA_{1c} (mmol/mol ja %) tytöillä ja pojilla vuonna 2016 OYS:n diabetesrekisterissä.

	Tytöt	Pojat	Yhteensä
HbA _{1c} (mmol/mol)			
N	158	201	359
keskiarvo	68	65	66
keskihajonta	16,2	16,5	16,4
vaihteluväli	36-121	33-135	33-135
HbA _{1c} (%)			
N	132	158	290
keskiarvo	8,4	8,0	8,2
keskihajonta	1,3	1,2	1,3
vaihteluväli	5,6-14,0	5,7-14,0	5,6-14,0

Poikien HbA_{1c} -tason keskiarvo (65 mmol/mol) oli hieman matalampi kuin tyttöjen (68 mmol/mol) vuonna 2016. Pojilla vaihteluvälin suurin arvo oli 135, mikä oli 14 yksikköä suurempi kuin tytöillä, joilla vaihteluvälin suurin arvo oli 121. Pojilla HbA_{1c}-tason

(mmol/mol) keskihajonta oli 16,5 mmol/mol kun taas tytöillä keskihajonta oli 16,2 mmol/mol. (Taulukko 3)



Kuva 2. Ikäkohtaisen hoitotasapainon (HbA_{1c} (mmol/mol)) muutokset vuosina 2014-2017 OYS:n lasten ja nuorten diabetespoliklinikalla.

1-5 -vuotiailla HbA_{1c} -tasot vaihtelivat vuosina 2014-2017 välillä 48-59 mmol/mol (6,5-7,5 %). 6-10 -vuotiailla arvot vaihtelivat edellä mainittuna ajanjaksona välillä 59-63 mmol/mol (7,5-7,9 %), 11-15 -vuotiailla välillä 64-68 mmol/mol (8,0-8,4 %), ja yli 15-vuotiailla välillä 68-84 mmol/mol (8,4-9,8 %). Vaihtelua siis eri vuosien välillä hieman oli mutta selvää laskevaa tai nousevaa trendiä kuvaajissa ei ole nähtävissä. Kuvaajista voi kuitenkin havainnoida sen, että mitä vanhemmasta ikäryhmästä on kyse, sitä korkeampi on HbA_{1c}-taso ja siten myös sitä huonompi diabeteksen hoitotasapaino. (Kuva 2)

Vuonna 2016 virtsan albumiinieritys oli mitattu vain osalta diabetesrekisterin potilaista. Yövirtsanäytteen albumiinierityksen tulos löytyi yhteensä 99 potilaalta ja keskiarvo näillä potilailla oli 8,3 (SD 25,0; vaihteluväli 0-211,0) mikrogr/min. Yövirtsanäytteen albumiinierityksen tulosta ei löytynyt keneltäkään 1-5 -vuotiaalta vuodelta 2016. 6-10 -vuotiailta tulos löytyi seitsemältä potilaalta, ja tämän ikäryhmän keskiarvo oli 2,4 (SD 1,3; vaihteluväli 1,0-5,0) mikrogr/min. 11-15 -vuotiailta tulos löytyi 59 potilaalta ja heidän yövirtsanäytteiden albumiinierityksen keskiarvo oli 6,7 (SD 17,8; vaihteluväli 1,0-134,0) mikrogr/min. Yli 15-vuotiaiden ikäryhmässä yövirtsanäytteen albumiinieritys oli mitattu 33 potilaalta ja heidän keskiarvonsa oli 12,5 (SD 36,2; vaihteluväli 0-211,0) mikrogr/min.

Koko aineistossa vuonna 2016 satunnaisvirtsanäytteen albumiini/kreatiniini -suhteen mittaustulos löytyi 132 potilaalta ja keskiarvo oli 2,7 mg/mmol (SD 9,3; vaihteluväli 0,2-81,5). 1-5 -vuotiailta näytetulos löytyi vain kahdelta lapselta. 6-10 -vuotiaiden satunnaisvirtsanäytteen albumiini/kreatiniini -suhteen keskiarvo oli 1,6 (SD 2,2; vaihteluväli 0,3-9,6) mg/mmol ja potilaita tässä ikäryhmässä oli 25. 11-15 -vuotiailta mittaustulos löytyi rekisteristä 61 potilaalta ja heidän keskiarvonsa oli 2,8 (SD 10,4; vaihteluväli 0,2-81,5) mg/mmol. Yli 15-vuotiailta tulos löytyi 43 potilaalta ja heidän keskiarvonsa oli 3,5 (SD 10,3; vaihteluväli 0,2-63,4) mg/mmol.

9. POHDINTA

Tämän syventävien opintojen tutkielman tutkimusjoukkona olivat OYS:n lasten ja nuorten diabetespoliklinikan potilaat, jotka olivat käyneet vuositarkastuksessa vuoden 2014 tammikuun ja vuoden 2017 heinäkuun välisenä aikana. Potilaiden kirjaaminen takautuvasti rekisteriin oli yksi osa tätä syventävien opintojen tutkielmaani. Yhteensä kirjasin rekisteriin takautuvasti 513 potilasta ja heidän keski-ikänsä oli 14 vuotta. Tulevina vuosina rekisterin sisältämä potilasmäärä tulee lisääntymään, kun kaikkien potilaiden seurantatiedot kirjataan suoraan sähköiseen diabetesrekisteriin paperisten lomakkeiden sijaan.

Takautuvasti kirjatuilta potilailta kirjattiin rekisteriin paperisista vuositarkastuslomakkeista ikä, diagnoosipäivä, lääkitys, lisäsairaudet ja liitännäissairaudet sekä viimeisimmän vuositarkastuksen yhteydessä tehdyt mittaukset kuten pituus (cm), paino (kg), painoindeksi, systolinen ja diastolinen verenpaine (mmHg), syke (/min), HbA_{1c} -taso (mmol/mol ja %), viimeisin virtsan albumiinierityksen tulos (mikrogr/min ja mg/mmol) ja viimeisimmän silmänpohjakuvauksen vastaus. Automaattisesti rekisteriin siirrettiin potilaiden diabetesvuosiverinäytteet viideltä edelliseltä vuodelta suoraan laboratoriojärjestelmästä. Vuosiverinäytteisiin kuuluvat muun muassa veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot, minkä vuoksi nämä laboratoriotulokset löytyivät rekisteristä suurimmalta osalta tämän tutkimusjoukon potilaista. Lisäksi rekisteriin siirtyivät suoraan laboratoriojärjestelmästä tyyppin 1 diabeteksen liitännäissairauksista kertovat laboratoriotulokset kuten keliakiavasta-aineet ja kilpirauhasarvot ja -vasta-aineet.

HbA_{1c} -tason keskiarvo koko aineistossa vuonna 2016 oli 66 mmol/mol (8,2 %). Ihanteellisessa tilanteessa arvo on alle 53 mmol/mol (7 %) ilman, että esiintyy vakavia

hypoglykemioita (DiMeglio ym. 2018). Keskimäärin aineiston potilaiden HbA_{1c} -taso ei siten ole ihanteellisella tasolla. Myöskään eri ikäryhmiä tarkasteltaessa minkään ikäryhmän pitkäaikainen sokeritasapaino ei ollut tavoitetasolla.

HbA_{1c} -tason on todettu nousevan iän myötä, eli nuoruusikäisillä tyypin 1 diabetesta sairastavilla pitkäaikainen sokeritasapaino on huonompi kuin nuoremmilla lapsilla. Ilmiön on pohdittu mahdollisesti johtuvan murrosiän lisääntyvästä insuliiniresistenssistä tai nuoruusiän huonommasta hoitoon sitoutumisesta. (Plamper ym. 2017) Tämänkin rekisteritutkimuksen vuoden 2016 potilasaineistossa oli pääsääntöisesti nähtävissä tämä ilmiö. 11-15 -vuotiailla oli korkeampi HbA_{1c} -taso kuin 6-10 -vuotiailla, mutta matalampi taso kuin yli 15-vuotiailla. 1-5 -vuotiailla oli vuonna 2016 sama HbA_{1c}-taso kuin 6-10 -vuotiailla mutta 1-5 -vuotiaita oli määrällisesti vähän, mikä voi aiheuttaa vääristymää tuloksissa.

Tyttöjen keskimääräinen HbA_{1c}-taso oli hieman korkeampi kuin poikien vuonna 2016 OYS:n diabetesrekisterissä. Samankaltainen tulos saatiin myös Ruotsin diabetesrekisteritutkimuksessa (Åkesson ym. 2015). Tämän tiedon valossa hoidossa kannattaisi siis kiinnittää erityistä huomiota tyttöihin ja seurata heidän hoitotavoitteidensa saavuttamista, koska he ovat korkeamman HbA_{1c} -tasonsa vuoksi suuremmassa riskissä lisäsairauksien kehittymiselle. Etenkin näköä uhkaavan retinopatian kehittymisen riski suurenee merkittävästi murrosiässä (Donaghue ym. 2018). Hoidossa täytyy ottaa huomioon, että tytöillä murrosikä alkaa aikaisemmin kuin pojilla, joten hyvän sokeritasapainon toteutumista täytyy seurata tarkasti jo varhaisemmassa vaiheessa. Kuitenkin pojilla HbA_{1c}-tason keskiarvon vaihteluvälin yläraja oli huomattavan paljon suurempi kuin tytöillä eli poikien joukossa on yksilöitä, joilla diabetes on erittäin huonossa hoitotasapainossa. Poikienkin joukosta riskiyksilöt on tunnistettava ja kiinnitettävä heidän hoitoonsa erityistä huomiota.

Nykyisen suosituksen mukaan tyypin 1 diabetesta sairastavien veren LDL-kolesterolin tulisi olla 2,6 mmol/l tai sen alle. Tässä tutkimuksessa vuonna 2016 LDL-kolesterolin keskiarvo oli 2,6 mmol/l, joten potilaat yltivät keskimäärin juuri ja juuri tavoitearvoon. Tulos on kuitenkin aivan viitearvojen ylärajoilla, joten dyslipidemian hoitoon tulisi panostaa tulevaisuudessa entistä enemmän, lapsilla pääsääntöisesti diabeteksen hoitotasapainoa parantamalla, ruokavalio-ohjauksella sekä säännölliseen liikuntaan kannustamisella. (Donaghue ym. 2018)

Systolisen verenpaineen keskiarvo vuoden 2016 aineistossa oli 115 mmHg ja diastolisen verenpaineen 70 mmHg. Lasten verenpaineiden viitearvot määritellään pääsääntöisesti

sukupuolen, iän ja pituuden mukaan. Ikäkohtaisesti tarkasteltuna vuonna 2016 tutkimusjoukon potilaista 1–5 -vuotiailla verenpaineen keskiarvo oli 109/59 mmHg, mikä ei systolisen verenpaineen osalta yltänyt yleiseen 5-vuotiaiden tavoitetasoon (pojilla 103/64 mmHg, tytöillä 104/64 mmHg). 6-10 -vuotiailla verenpaineen keskiarvo oli 107/68 mmHg, mikä oli alle 10 -vuotiaiden tavoitearvon (pojilla 108/72 mmHg, tytöillä 109/72 mmHg). 11-15 -vuotiailla verenpaineen keskiarvo oli 117/70 mmHg, mikä oli alle yleisen yli 13-vuotiaiden lasten tavoitearvon (120/80 mmHg). Yli 15-vuotiailla verenpaineen keskiarvo oli 122/73 mmHg, joten heillä systolinen verenpaine ei keskimäärin ole tavoitetasolla (120/80 mmHg). (Flynn ym. 2017)

Systolisen verenpaineen vaihtelu oli koko tutkimusjoukossa erittäin suurta (48-149), joten yksittäisillä potilailla verenpaine on huomattavankin korkea. Myös diastolisen verenpaineen vaihteluväli oli suuri (42-102). Riskiyksilöt tulisi tunnistaa korkean verenpaineen osalta ja tehostaa heidän seurantaansa. Verenpainearvoja tarkasteltaessa täytyy kuitenkin ottaa huomioon mittauksen luotettavuus, sillä myös lapset voivat mittaustilanteessa vastaanotolla jännittää ja näin voi aiheutua liian suuria verenpainearvoja.

Vuonna 2016 6-10 -vuotiaiden satunnaisvirtsanäytteen albumiini/kreatiniini -suhteen keskiarvo oli 1,6 mg/mmol, mikä on alle Nordlab-ohjekirjan mukaisen 5-10 -vuotiaiden viitearvon ylärajan 5 mg/mmol. 11-15 -vuotiaiden albumiini- kreatiniinisuhteen keskiarvo oli 2,8 mg/mmol, mikä myös on alle Nordlab-ohjekirjan mukaisen 11-15 -vuotiaiden viitearvon ylärajan (3 mg/mmol). Yli 15-vuotiaiden albumiini-kreatiniinisuhteen keskiarvo oli 3,5 mg/mmol. Yli 15-vuotiaille ei ole Nordlabin tutkimusohjekirjassa omia viitearvoja, joten heille voidaan soveltaa aikuisten viitearvoja. Yli 15-vuotiailla albumiinieritys oli keskimäärin yli viitearvojen, sillä viitearvon yläraja on 3 mg/mmol.

Virtsan albumiinieritystä kuvaavan albumiini/kreatiniini -suhteen vaihteluvälin maksimiarvo oli yli 15-vuotiailla 63,4 mg/mmol, joten osalla potilaista albumiinieritys on niin suurta, että kyseessä on jo proteinuria. Proteinurian raja miehillä on 25 mg/mmol ja naisilla 35 mg/mmol (Nordlab tutkimusohjekirja U-AlbKrea, 2017). Tyypin 1 diabetesta sairastavalla proteinuria on merkki edenneestä diabeettisesta nefropatiasta ja proteinurisilla potilailla on suuri riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle ja etenemiselle jopa loppuvaiheen uremiaan (Pasternack & Metsärinne 2012)

Tässä aineistossa suurimmalla osalla virtsan albumiinieritys oli normaalivaihtelun rajoissa mutta osalla virtsan albumiinieritys oli suurta, jopa proteinurian tasoista. Virtsan

albumiinierityksen seurantaan käytettävät tulokset puuttuivat huomattavalta osalta vuoden 2016 potilasaineistossa, joten tulosten analysointi ei ole tässä tapauksessa kovin luotettavaa pienen potilasotannan vuoksi. 11-15 -vuotiaiden ikäryhmässä löytyi eniten virtsan albumiinierityksen mittauksia, mikä voi johtua siitä, että heitä oli myös määrällisesti eniten ja virtsan albumiinierityksen seulonta aloitetaan Oulussa yleensä vasta tässä ikäluokassa.

Rajotteena tässä tutkimuksessa oli, että esimerkiksi silmämepohjakuvien vastauksia ei löytynyt vuositarkastuslomakkeista suurimmalta osalta potilaista eivätkä niitä myöskään pystytty siirtämään automaattisesti Esko-tietojärjestelmästä uuteen diabetesrekisteriin. Edellä mainittujen syiden vuoksi retinopatian esiintyvyyttä ei pystytty arvioimaan tilastollisin menetelmin tässä tutkimuksessa.

Rekisterin käyttöönottoon liittyi alkuun ongelmia ja laboratorioarvojen siirtymisessä kesti kauan. Alkuvaiheen ongelmien vuoksi esimerkiksi kilpirauhasarvot ja keliakiavasta-aineet eivät siirtyneet toivotulla tavalla rekisteriin automaattisesti ja sieltä niitä ei myöskään saanut siirrettyä SPSS-järjestelmään. Edellä mainittujen ongelmien vuoksi tyyppin 1 diabeteksen yleisimpien liitännäissairauksien, keliakian ja kilpirauhassairauksien, esiintyvyyttä ei pystytty tässä tutkimusjoukossa arvioimaan. Sen sijaan parhaiten raportoituja muuttujia paperisissa vuositarkastuslomakkeissa olivat HbA_{1c}- taso sekä systolinen ja diastolinen verenpaine, joten näistä muuttujista tehtävät analyysit olivat mahdollisia. Laboratoriokokeista veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot siirtyivät ongelmitta rekisteriin ja myös SPSS-järjestelmään, joten esimerkiksi kolesterolitason vertailu ikäryhmittäin oli mahdollista.

Pitkäaikaisessa sokeritasapainossa olisi vuoden 2016 potilasaineiston tulosten perusteella parannettavaa jokaisessa ikäryhmässä. Eri vuosia tarkasteltaessa on eri ikäryhmien HbA_{1c} -tason keskiarvoissa ollut hieman vaihtelua, mutta keskimäärin arvot ovat pysyneet kussakin ikäryhmässä suhteellisen samoina vuodesta 2014 vuoteen 2017 eikä ole nähtävissä selkeää laskevaa tai nousevaa trendiä.

Rekisteristä saatavien tietojen avulla jokaisen ikäryhmän HbA_{1c}-arvot toivon mukaan kääntyvät laskuun, kun hoidon laatua pystytään parantamaan ja yhtenäistämään tulevina vuosina. Diabetesrekisterin avulla voidaan esimerkiksi tutkia, miten erilaiset hoidolliset ja yksilölliset tekijät vaikuttavat potilaiden HbA_{1c} -tasoihin. Voidaan esimerkiksi tutkia, onko eri hoitomuodoilla vaikutusta tai sillä, minkä ikäisenä potilaalle on asetettu tyyppin 1 diabeteksen diagnoosi.

Esimerkiksi Ruotsissa on saatu rekisteritutkimuksesta saatujen tietojen avulla parannettua tyypin 1 diabetesta sairastavien keskimääräistä HbA_{1c} -tasoa, joka ei Ruotsissakaan ensimmäisissä rekisteritutkimuksissa ollut tavoitetasolla. (Peterson ym. 2014) Toivottavasti näin käy yhtenäisen diabetesrekisterin ansiosta tulevaisuudessa myös OYS:ssa, sekä tulevaisuudessa koko Suomessa, kun valtakunnallinen rekisteri toteutuu.

HbA_{1c} on pitkään ollut yksi tärkeimmistä diabeteksen hoitotasapainon seurannan apuvälineistä. Nykyisin yhä enemmän yleistyvä reaaliaikainen glukosisensorointi antaa kuitenkin enenevästi tietoa verensokerivaihteluista lyhyemmällä aikavälillä. Lyhytaikaisilla verensokerivaihteluilla on suuri merkitys hoitotasapainoon ja potilaiden vointiin ja oireisiin. HbA_{1c}-tason seurannalla on kuitenkin näillä näkymin myös tulevaisuudessa tärkeä rooli pitkäaikaisen verensokeritason arvioinnissa ja siinä tapahtuvissa muutoksissa, vaikkakin sillä ei saada kiinni esimerkiksi päivä-yö -vaihtelua verensokeritasoissa ja mittaustuloksia voi vääristää esimerkiksi runsaat hypoglykemiat ja infektiot.

Tämä syventävien opintojen tutkielma on vasta pintaraapaisu rekisteritutkimuksen antamista mahdollisuuksista. Laaja diabetesrekisteri, jonka tavoitteena on sisältää tiedot kaikista tyypin 1 diabetesta sairastavista antaa valtavasti tietoa sekä kliinistä työtä, että myös kliinistä tutkimusta varten. Rekisterin ylläpito vaatii määrätietoista työtä jokaiselta potilaiden hoitoon osallistuvalla henkilöltä, ja kaikki oleellinen tieto täytyy kirjata muiden potilastietojärjestelmien lisäksi myös diabetesrekisteriin, jotta tulevaisuudessa pystymme tekemään mahdollisimman kattavia ja luotettavia rekisteritutkimuksia ja pystymme tarkasti seuraamaan hoidon laatua. Lisäksi voidaan seurata diabeteksen ilmaantuvuutta ja vallitsevuutta sekä esimerkiksi lisäsairauksien ilmaantuvuutta. Rekisteri helpottaa myös tutkimuksen tekemistä tyypin 1 diabeteksestä. Rekisterin tietojen avulla voidaan esimerkiksi tutkia yhteyksiä erilaisten kliinisten muuttujien ja sairauden komplikaatioiden välillä. Tällä tavoin voi olla mahdollista tulevaisuudessa tunnistaa tietyille komplikaatioille alttiit potilaat ja panostaa heidän hoitoonsa erityisellä tavalla.

10. LÄHTEET

- Ahlbäck, A & Söderström, M. (2018). Diabeettisen jalan erityispiirteet. Teoksessa Leppäniemi A, Kuokkanen H & Salminen P (toim.) (2018). Kirurgia. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Akirov A & Pinhas-Hamiel O (2015). Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. World J Diabetes 2015;6:707-14.

- Cohn A, Sofia AM & Kupfer SS (2014). Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep* 2014;14:517,014-0517-x.
- Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler A-G, Wherrett DK, Knip M ym. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):20–27
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K ym. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):105–114.
- Donaghue K. C., Marcovecchio M. L., Wadwa R. P., Chew E. Y., Wong T. Y., Calliari E ym. (2018). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19 Suppl 27, 262-274.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD ym. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904
- Hänninen A, Lahesmaa R & Knip M (2017). Tyypin 1 diabetes ja autoimmuuteetin yhteys ympäristöömme. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2017;133(18):1728-34
- Insuliininpuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 24.11.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Keliakia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 25.2.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Krzewska A & Ben-Skowronek I (2016). Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int* 2016;2016:6219730.
- Mahmud F. H, Elbarbary N. S., Frohlich-Reiterer E, Holl R. W, Kordonouri, Knip M ym. (2018). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19 Suppl 27, 275-286. doi:10.1111/pedi.12740
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX ym. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl. 27):7–19.
- Nentwich MM & Ulbig MW (2015). Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:489-99.
- Nordlab tutkimusohjekirja, U-Albkrea. (2017) <http://oyslab.fi/ohjekirja/4511.html>. Luettu: 4.12.2020
- Oyer DS (2013). The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013;9:195-208.
- Pasternack A & Metsärinne K (2012). Diabeettinen nefropatia. Teoksessa Pasternack A (toim.) (2012). *Nefrologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim
- Peterson A, Hanberger L, Åkesson K, Bojestig M, Andersson Gare B & Samuelsson U (2014). Improved Results in Paediatric Diabetes Care Using a Quality Registry

- in an Improvement Collaborative: A Case Study in Sweden. PLoS ONE 9(5): e97875. doi:10.1371/journal.pone.0097875
- Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S ym. (2017). Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 2017, 8615769.
- Rönnemaa T, Niskanen L, Lautamäki R (2019). Diabeteksen vaikutus aineenvaihduntaan ja elinmuutosten mekanismit. Teoksessa Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T & Saha M-T (2019). *Diabetes*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim
- Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A & Sakharkar MK (2016). Significance of HbA_{1c} Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights* 2016;11:95-104.
- Svensson J, Cerqueira C, Kjaersgaard P, Lyngsoe L, Hertel NT, Madsen M ym. (2016). Danish Registry of Childhood and Adolescent Diabetes. *Clin Epidemiol* 2016;8:679-83.
- Szablewski L (2014). Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2014;22:182-91.
- White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP ym. (2010). Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010;59:1244-53.
- Åkesson K, Hanberger L & Samuelsson U (2015). The influence of age, gender, insulin dose, BMI, and blood pressure on metabolic control in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 16: 581-586. doi:10.1111/pedi.12219

11. LIITTEET